Über α-(p-Methoxy-cyclohexyl)-buttersäure und einige Derivate des einseitig kernhydrierten Desoxy-benzoins

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Albert Josef Businger
aus Basel und Wittnau (Aargau)

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A. G.
1941

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546710_0058

Über α-(p-Methoxy-cyclohexyl)-buttersäure und einige Derivate des einseitig kernhydrierten Desoxy-benzoins

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Albert Josef Businger

aus Basel und Wittnau (Aargau)

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A.G.

1941

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *P. Ruggli* und Dr. *H. Erlenmeyer*.

Basel, den 14. Januar 1941.

Prof. Dr. *W. Kuhn*
Dekan.

Herrn *Albert Josef Businger* wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 14. Januar 1941 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 14. Januar 1941 genehmigten Inaugural-Dissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Über α-(p-Methoxy-cyclohexyl)-buttersäure und einige Derivate des einseitig kernhydrierten Desoxy-benzoins

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Separatabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Volumen XXIV, Fasciculus Tertius et Fasciculus Sextus, 1941.

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

I. TEIL

Über p-Methoxy-cyclohexyl-essigsäure[1]).

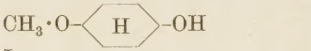
Da wir p-Methoxy-cyclohexyl-essigsäure für einige Synthesen brauchten, versuchten wir zuerst, sie durch Hydrierung der bekannten p-Methoxy-phenyl-essigsäure (Anisyl-essigsäure) mit Platinoxyd darzustellen. Dabei entsteht aber neben der gewünschten Verbindung als Hauptprodukt Cyclohexyl-essigsäure, indem die Methoxygruppe wahrscheinlich als Methanol abgespalten und die entstehende Doppelbindung wieder hydriert wird. Es kamen daher zwei andere Wege in Betracht, nämlich 1. die Umsetzung von p-Methoxy-cyclo-

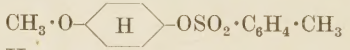
[1]) Der erste Teil der Arbeit wurde von *O. Leupin* mitbearbeitet.

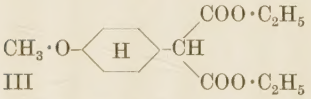
hexanon mit Bromessigester nach *Reformatski*, oder 2. die Ausführung einer Malonester-Synthese, ausgehend von p-Methoxy-cyclohexanol. Die letztere Reaktion erschien geeigneter und führte zum Ziel.

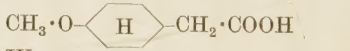
Hydrochinon-monomethyläther wird nach dem Verfahren von *Sabatier* in der von *L. Helfer*[1]) angegebenen Ausführung zu p-Methoxy-cyclohexanol = Chinit-monomethyläther (I) hydriert. Eine Hydrierung mit Platinoxyd ergab wegen stärkerer Entmethylierung nur 30% Ausbeute. Hingegen bewährte sich nach vielen Versuchen als beste Methode die Hydrierung unter Hochdruck mit *Rupe-* oder *Raney*-Katalysator; sie gab 95% Ausbeute.

Ein Ersatz der Hydroxylgruppe im p-Methoxy-cyclohexanol (I) durch Halogen bewährte sich nicht, da wir auch unter verbesserten Bedingungen[2]) die bekannte Erfahrung bestätigen konnten, dass bei der Umsetzung eines solchen Halogenids mit Natrium-malonester unter Abspaltung von Halogenwasserstoff das Cyclohexenderivat entsteht. Sehr gut hingegen bewährt sich die Reaktion des p-Methoxy-cyclohexanol-natriums mit p-Toluol-sulfochlorid, indem sich der entstehende Toluolsulfo-ester (II) mit Natrium-malonester glatt zum p-Methoxy-cyclohexyl-malonester (III) umsetzen lässt. Dieser geht durch Verseifung und nachfolgendes Erhitzen in die p-Methoxy-cyclohexyl-essigsäure (IV) über. Die Säure lässt sich in einen flüssigen und einen festen Anteil (Smp. 77°) zerlegen, in denen offenbar die cis- und trans-Form vorliegt.

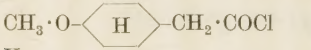

I

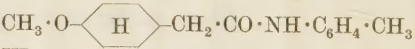

II


III

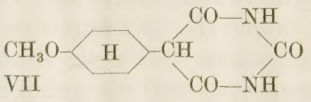

IV

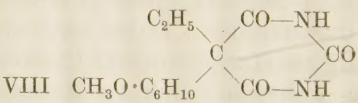
Aus dem flüssigen Säurechlorid (V), das aus flüssiger Säure gewonnen war, wurde ein festes p-Toluidid (VI) erhalten.


V


VI

Nebenbei wurden aus p-Methoxy-cyclohexyl-malonester die p-Methoxy-cyclohexyl-barbitursäure (VII) und die [p-Methoxy-cyclohexyl]-äthyl-barbitursäure (VIII) dargestellt.


VII


VIII

[1]) Helv. **7**, 951 (1924).

[2]) Mit 10-fachem Überschuss an Malonester; vgl. hierzu die Erfahrungen von *Freundler* und *Damond*, C. r. **141**, 594 (1905); *Freundler*, Bl. [3] **35**, 545 (1906); *Hope* und *Perkin*, Soc. **95**, 1363 (1909).

Experimenteller Teil.

p-Methoxy-cyclohexanol (I).

a) Nach *Sabatier*. Der *Sabatier*-Katalysator aus 40 g Nickelnitrat, dargestellt nach *Wieland-Gattermann*[1]), wird in das Hydrierrohr eines (nur zum Teil gezeichneten) Widerstandsofens[2]) eingefüllt. Zum Hydrierrohr H führt einerseits eine direkte Wasserstoffleitung B, die durch einen Quetschhahn schwach gedrosselt wird. Anderseits geht eine Zweigleitung vom Hydrierrohr zu einem *Hempel*'schen Hahn, dessen (verlängertes) bewegliches Innenstück („Schlüssel") durch ein Stück Gummischlauch G mit einem Übersetzungsgetriebe U verbunden ist. Letzteres ist so eingestellt, dass der Hahn pro Minute eine Umdrehung macht.

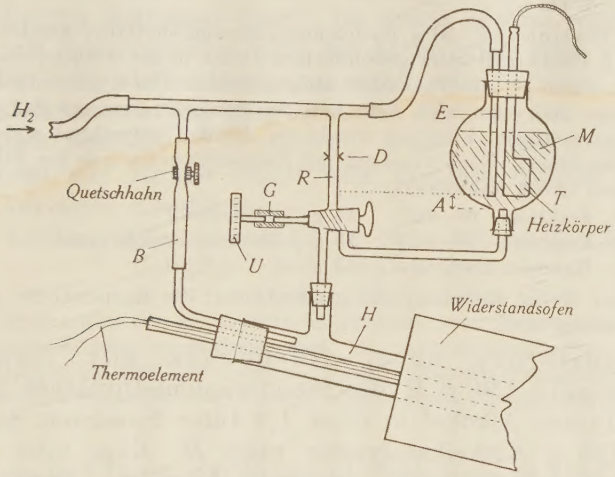


Fig. 1.

Als Vorratsgefäss für die zu hydrierende Substanz (Hydrochinon-monomethyläther) dient eine (stark verkleinert gezeichnete) *Mariotte*'sche Flasche M, die vollständig gefüllt werden kann, deren für den Druck massgebendes Niveau aber durch ein Einleitungsrohr für Wasserstoff E reguliert wird, das automatisch am mittleren sehr engen Rohr R ein entsprechendes Niveau von wenigen mm Höhe einstellt, sobald bei passender Hahnstellung die Röhren kommunizieren. Durch einen Tauchsieder T wird der Hydrochinon-monomethyläther (Smp. 53°) dauernd flüssig gehalten, wobei wir die Temperatur durch Regulierung des Widerstandes auf 70° einstellten. Um ein Erstarren zu verhüten, sind alle von der Flüssigkeit durchlaufenen Röhren einschliesslich des Hahnes mit einem Heizdraht umwickelt.

Bei geeigneter Hahnstellung wird die im Rohr R befindliche geringe Flüssigkeitsmenge durch den Wasserstoffdruck ins Hydrierrohr H getrieben; ihre Menge betrug infolge des niedrigen Niveaustandes A und bei dem geringen Querschnitt des Rohres R nur 1 Tropfen. Bei der Drehung des Hahns wiederholt sich das Spiel, so dass in einer Stunde etwa 2 cm^3 Flüssigkeit in das Hydrierrohr eintreten.

Die Temperatur im Hydrierrohr betrug, mittels Thermoelement gemessen, 128–130°. An das Ende des Hydrierrohrs war zur Kontrolle eine Waschflasche angeschlossen, durch die alle paar Sekunden eine Wasserstoffblase entweichen soll.

[1]) Die Praxis des organischen Chemikers, 24. Aufl., S. 372.
[2]) *H. Rupe*, Helv. **1**, 454 (1918).

Ein Ansatz von 550 g Hydrochinon-monomethyläther brauchte bei ununterbrochenem Betrieb 12 Tage zur Hydrierung. Die fraktionierte Destillation mittels einer 40 cm³ langen *Widmer*-Kolonne ergab bei 12 mm die Fraktionen: Cyclohexanol (Sdp.$_{12\,mm}$ 70—75°), p-Methoxy-cyclohexanol (Sdp.$_{12\,mm}$ 98—99°), eine Zwischenfraktion (Sdp.$_{12\,mm}$ 100—120°), unveränderten Hydrochinon-monomethyläther (Sdp.$_{12\,mm}$ 130—138°).

Durch Rektifikation der Zwischenfraktionen wurden weitere Anteile der angrenzenden Fraktionen gewonnen, worauf das p-Methoxy-cyclohexanol nochmals im Vakuum rektifiziert wurde; Sdp.$_{12\,mm}$ 98—99°, Ausbeute 259 g. Der Vorlauf von Cyclohexanol, das durch Entmethylierung entstanden ist, betrug 43 g. Das zurückerhaltene Ausgangsmaterial (215 g) war zwar nicht schmelzpunktsrein, krystallisierte aber bald bei Zimmertemperatur und war restlos in Natronlauge löslich; es konnte zu neuen Ansätzen verwendet werden. Bezogen auf den umgesetzten Teil des Ausgangsmaterials (335 g) betrug also die Ausbeute 74% d. Th.

b) Mit Platinoxyd. 50 g Hydrochinon-monomethyläther wurden in 700 cm³ Alkohol mit 5 g Platinoxyd unter gewöhnlichem Druck in der Schüttelflasche hydriert. In 60 Stunden waren 31,5 L Wasserstoff aufgenommen. Die Hydrierung liess sich beschleunigen, wenn man schon nach Aufnahme von wenigen Litern mit Sauerstoff reaktivierte. Nach vorsichtigem Filtrieren wurde der Alkohol weitgehend abdestilliert und erschöpfend ausgeäthert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wurde der Ätherrückstand (44 g) bei 12 mm Druck fraktioniert:

1. Fraktion, 68—69° 14 g Cyclohexanol
2. Fraktion, 98—100° 16 g p-Methoxy-cyclohexanol
3. Harziger Rückstand 13 g.

Es war also zur Hälfte Entmethylierung eingetreten; die Reinausbeute an Methoxy-cyclohexanol betrug 30%.

c) Hydrierung unter Hochdruck mit *Rupe*- oder *Raney*-Nickel. 150 g Hydrochinon-monomethyläther werden in 300 cm³ 90-proz. Alkohol in einer 1,3 Liter fassenden Stahlbombe mit 100—120 g Nickelkatalysator nach *H. Rupe* oder 50—60 g *Raney*-Nickel (alkoholfeucht gewogen) hydriert. Zunächst spült man den Luftraum der Bombe zweimal mit Wasserstoff von 30 Atm. aus und füllt dann bis zum Druck von 120 Atm. Unter Schütteln heizt man langsam auf 100—120°, wobei der Druck zunächst auf 160—180 Atm. steigt. Bei guter Qualität des Katalysators fällt der Druck in 15—30 Minuten auf 30—50 Atm. (heiss gemessen). Nach Erkalten wird vorsichtig filtriert und mit Alkohol nachgespült, wobei der Katalysator immer benetzt bleiben muss. Die Filtrate werden auf dem Wasserbad unter Rühren im Vakuum fast vollständig vom Alkohol befreit und mit Äther aufgenommen. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat destilliert man den Äther ab und fraktioniert den Rückstand durch eine gute Kolonne.

1. Fraktion, Sdp.$_{11\,mm}$ 38—40° 3—5 g Hexahydro-anisol
2. Fraktion, Sdp.$_{11\,mm}$ 98—99° 140—145 g p-Methoxy-cyclohexanol.

p-Toluol-sulfosäure-p-methoxy-cyclohexylester (II).

9 g Natrium (0,41 Atome) werden unter Toluol gepulvert und letzteres unter Dekantieren durch 250 cm³ abs. Benzol ersetzt. Dann lässt man in einer Schliffapparatur unter starkem Rühren 50 g

p-Methoxy-cyclohexanol (0,37 Mol) langsam zutropfen[1]). Zum Schluss erwärmt man bis zur vollständigen Lösung auf dem Wasserbad unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss. Nach Kühlung auf 0° wird ohne Rücksicht auf Spuren unverbrauchten Natriums eine Lösung von 80 g reinstem p-Toluol-sulfochlorid (0,42 Mol) in 200 cm³ abs. Benzol unter Rühren innert einer Stunde zugetropft. Die Masse zeigt dabei verschiedene Färbungen und wird schliesslich hellgelb bis weiss. Anschliessend erwärmt man noch 2 Stunden zum Sieden.

Man destilliert unter Rühren auf dem Wasserbad, zweckmässig unter vermindertem Druck, das Benzol fast vollständig ab. Nach Erkalten setzt man 250 cm³ Äther zu und schüttelt mehrmals mit geringen Mengen Eiswasser durch, bis dieses neutral reagiert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird der Äther sowie etwa vorhandenes Benzol vollständig abdestilliert, zum Schluss im Vakuum. Es hinterbleibt ein Rückstand von 95 g braunem Öl (ber. 109 g), das meist nach wenigen Stunden krystallisiert. Durch 4- bis 6-maliges Umkrystallisieren aus Hexan erhält man farblose Nadeln vom Smp. 86—87°; Ausbeute 55—60 g.

4,988 mg Subst. gaben 10,538 mg CO_2 und 3,130 mg H_2O

$C_{14}H_{20}O_4S$ Ber. C 59,1 H 6,8%

Gef. „ 59,2 „ 7,0%

Durch Eindampfen der Hexanmutterlauge erhält man 30—35 g braunes Öl, aus dem keine Krystalle mehr zu gewinnen sind. Es ist nicht destillierbar, da es sich im Hochvakuum schon bei 100—120° zersetzt, wobei Cyclohexen überdestilliert. Dass hier ein stereoisomerer Toluolsulfo-ester vorliegt, konnte durch Überführung in Derivate gezeigt werden[2]).

p-Methoxy-cyclohexyl-malonester (III).

Man löst 12 g Natrium in 100 cm³ abs. Alkohol, gibt 300 g reinen Malonsäure-diäthylester hinzu und fügt unter Rühren am Rückflusskühler im Dreihalskolben innert 15 Minuten 95 g p-Toluolsulfosäure-p-methoxy-cyclohexylester (Rohprodukt, nicht umkrystallisiert) portionsweise hinzu[3]). Dann kocht man 10 Stunden unter Rückfluss und fortwährendem Rühren und destilliert schliesslich auf dem Wasserbad den Alkohol möglichst vollständig ab. Nach Zusatz von Äther schüttelt man wiederholt mit Eiswasser bis zur neutralen Reaktion und trocknet mit Calciumchlorid. Nach Entfernen des Äthers destilliert man im Vakuum den unveränderten Malonester ab, worauf der Rückstand (70 g) direkt zur Verseifung und Decarboxy-

[1]) Dauer 1½ Stunden. Bei rascherem Zutropfen ballt sich das Natrium zusammen und erschwert das Rühren, so dass erst nach 24 Stunden völlige Lösung eintritt.

[2]) Vgl. die folgende Mitteilung.

[3]) Natürlich kann auch umkrystallisierter Ester verwendet werden. Die Verarbeitung des Isomerengemisches lieferte beim folgenden Präparat die beiden stereoisomeren Formen. Nach den Erfahrungen der folgenden Mitteilung wäre die Darstellung des Methoxy-cyclohexyl-malonesters wahrscheinlich durch Verwendung der berechneten Menge Malonesters und Zusatz von Xylol als Lösungsmittel zu verbessern.

lierung verwendet werden kann. Zur Isolierung wurde der p-Methoxy-cyclohexyl-malonester im Vakuum destilliert. Farbloses Öl vom Sdp. 165—170° bei 12 mm Druck, das nach der Analyse nicht ganz frei von Malonester war.

$C_{14}H_{24}O_5$ Ber. C 61,7 H 8,8%
Gef. „ 60,1 „ 8,5%

p-Methoxy-cyclohexyl-essigsäure (IV).

70 g p-Methoxy-cyclohexyl-malonester (Rohprodukt nach Abdestillieren des unveränderten Malonesters) werden mit einer Lösung von 40 g Kaliumhydroxyd in 100 cm³ Methanol 4 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht, darauf der Alkohol möglichst abdestilliert und der Rückstand nach Zugabe von etwas Wasser mit 10-proz. Salzsäure gegen Kongorotpapier angesäuert. Man extrahiert im Apparat von *Steudel* über Nacht mit Äther, destilliert den Äther ab und erhitzt den Rückstand in einem geräumigen *Claisen*-Kolben unter vermindertem Druck an einem abwärtsgehenden guten Schlangenkühler im Ölbad auf 180°, bis die Kohlendioxydentwicklung beendet ist. Zugleich geht das Decarboxylierungsprodukt über; Ausbeute 40 g.

Die Substanz enthält neben p-Methoxy-cyclohexyl-essigsäure noch 20—30% von deren Äthylester, da ein Teil des Malonesterderivates nur einseitig verseift worden war. Man trennt daher durch Ausäthern aus alkalischer und saurer Lösung die Ester- und Säurefraktion und destilliert letztere nochmals bei 12 mm Druck (Sdp. 166 bis 170°), während der Ester zur nächsten Portion vor der Verseifung zugegeben wird.

Die Säure scheidet bei längerem Stehen in einer Kältemischung 2—4 g farblose Krystalle aus, die nach Absaugen und Umkrystallisieren aus Hexan bei 77—78° schmelzen. Vermutlich liegt die trans-Form vor. Die flüssig bleibende Hauptmenge (22 g) dürfte die cis-Form sein, kann aber natürlich noch feste Form gelöst enthalten.

Feste Form: 3,045; 3,531 mg Subst. gaben 6,975; 8,180 mg CO_2 und 2,63; 2,95 mg H_2O
Flüssige Form: 2,954; 3,610 mg Subst. gaben 6,815; 8,33 mg CO_2 und 2,315; 3,015 mg H_2O

$C_9H_{16}O_3$ Ber. C 62,7 H 9,3%
(fest) Gef. „ 62,5; 63,1 „ 9,4; 9,6%
(flüssig) Gef. „ 62,9; 62,9 „ 8,8; 9,35%

Eine Probe flüssiger Säure wurde mit Natronlauge gegen Methylorange neutralisiert und zur Trockne eingedampft.

2,689 mg Natriumsalz gaben 0,970 mg Na_2SO_4
8,108 mg Natriumsalz gaben 10,410 mg AgJ

$C_9H_{15}O_3Na$ Ber. Na 11,85 OCH_3 16,0%
Gef. „ 11,68 „ 16,95%

p-Methoxy-cyclohexyl-acetylchlorid (V).

9,5 g der flüssigen Säure wurden mit 10 g reinem Thionylchlorid über Nacht stehen gelassen, dann 2 Stunden zum Sieden erhitzt und im Vakuum mit einer kleinen *Widmer*-

Kolonne fraktioniert. Farbloses, an der Luft rauchendes Öl vom Sdp.$_{12\,mm}$ 112—118°. Ausbeute 7,5 g oder 78%.

Zur Analyse diente das p-Toluidid.

p-Methoxy-cyclohexyl-acet-p-toluidid (VI). 1 g Säurechlorid wird tropfenweise in eine Lösung von 5 g reinem p-Toluidin in 50 cm³ Äther gegeben, dann mit 10-proz. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und die Ätherschicht abgetrennt. Nach Verdunsten bleiben farblose Blättchen, die nach Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol bei 110—113° schmelzen. Der unscharfe Schmelzpunkt lässt auf Beimischung von etwas trans-Form schliessen:

3,937 mg Subst. gaben 10,610 mg CO_2 und 2,855 mg H_2O
2,890 mg Subst. gaben 0,150 cm³ N_2 (17°, 732 mm)
$C_{16}H_{23}O_2N$ Ber. C 73,6 H 8,8 N 5,4%
Gef. „ 73,5 „ 8,8 „ 5,9%

[p-Methoxy-cyclohexyl]-barbitursäure (VII).

Eine Lösung von 8 g Natrium in 60 cm³ abs. Alkohol wurde nach Kühlung mit 27 g p-Methoxy-cyclohexyl-malonester versetzt und in dieser Mischung 8 g fein gepulverter Harnstoff unter Feuchtigkeitsausschluss und gelindem Erwärmen aufgelöst. Nach dreistündigem Kochen auf dem Wasserbad unter Rückfluss wurde in 200 cm³ Wasser gegossen, der unveränderte Ester durch Ausäthern entfernt und die wässrige Lösung mit Salzsäure kongosauer gemacht. Nach Extraktion mit Äther im *Steudel*-Apparat über Nacht hinterliess dieser beim Abdestillieren 4,2 g einer braunen Krystallmasse, die aus heissem Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert wurde. Farblose Krystalle vom Smp. 214—216°.

4,371 mg Subst. gaben 8,830 mg CO_2 und 2,670 mg H_2O
3,200 mg Subst. gaben 0,326 cm³ N_2 (22,5°, 759 mm)
$C_{11}H_{16}O_4N_2$ Ber. C 55,0 H 6,8 N 11,6%
Gef. „ 55,1 „ 6,8 „ 11,8%

[p-Methoxy-cyclohexyl]-äthyl-barbitursäure (VIII).

27 g p-Methoxy-cyclohexyl-malonester wurden durch Zugabe einer Lösung von 2,5 g Natrium in 30 cm³ abs. Alkohol in die Natriumverbindung übergeführt. Nach Zusatz von 20 g Äthyljodid wurde auf dem Wasserbad etwa 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt, bis die Masse gegen Lackmus neutral war. Nach Aufnehmen in 100 cm³ Äther wurde mehrmals mit Eiswasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Der ölige Rückstand ging bei 12 mm bei 173—177° über; Ausbeute 20 g [p-Methoxy-cyclohexyl]-äthyl-malonester[1]).

Die Substanz (20 g) wurde mit einer Lösung von 8 g Natrium in 60 cm³ abs. Alkohol versetzt und 8 g gepulverter Harnstoff unter gelindem Erwärmen und Feuchtigkeitsausschluss eingetragen. Nach 5-stündigem Erhitzen unter Rückfluss im Ölbad von 120° wurde in

[1]) Eine weitere Synthese dieser Substanz wird in der folgenden Mitteilung beschrieben.

200 cm³ Wasser gegossen und wie oben aufgearbeitet. Auch hier war die Ausbeute bescheiden. Aus heissem Wasser unter Zusatz von Tierkohle erhielt man farblose Krystalle vom Smp. 239—240°.

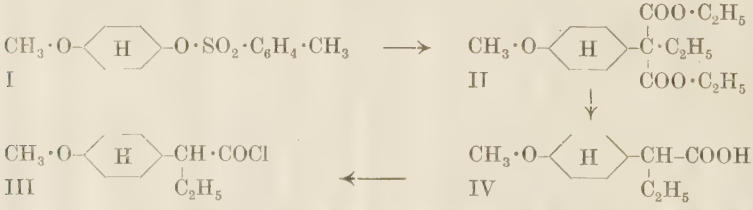
5,130 mg Subst. gaben 11,060 mg CO_2 und 3,550 mg H_2O
2,861 mg Subst. gaben 0,252 cm³ N_2 (20,5°, 759 mm)

$C_{13}H_{20}O_4N_2$	Ber. C 58,2	H 7,5	N 10,4%
	Gef. „ 58,8	„ 7,7	„ 10,2%

II. TEIL

Über α-[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure.

Zur Synthese der α-[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure (IV) gingen wir vom [p-Methoxy-cyclohexyl]-äthyl-malonester (II) aus, dessen Synthese in der vorangehenden Arbeit beschrieben wurde. Bei wiederholter Darstellung ergab sich, dass der letztgenannte Ester in besserer Ausbeute darstellbar ist, wenn man vom Äthylmalonester ausgeht und diesen mit der p-Toluolsulfoverbindung des p-Methoxy-cyclohexanols (I) in Xylol umsetzt. Durch Verseifung und Decarboxylierung entsteht die gesuchte α-[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure (IV); daneben wird ihr Äthylester erhalten, da disubstituierte Malonester oft nur halb verseift werden.



V $CH_3O \cdot C_6H_{10} \cdot CH(C_2H_5) \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot CH_3$

VI $CH_3O \cdot C_6H_{10} \cdot CH(C_2H_5) \cdot CO \cdot NH \cdot C_{10}H_7$

Wird bei dieser Synthese die krystallisierte Form[1]) der Toluolsulfoverbindung (I) verwendet, so erhält man die α-[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure (IV) als dickflüssiges gelbes Öl vom Sdp.$_{2\ mm}$ 140—143°. Die Säure ist über ihr Chlorid (III) in ein krystallisiertes p-Toluidid (V, Smp. 143°) und α-Naphtylamid (VI, Smp. 162 bis 164°) überführbar. Wir betrachten daher dieses Präparat als trans-Form der α-[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure (IV).

[1]) Vgl. die vorangehende Mitteilung.

Das mit Thionylchlorid erhältliche Säurechlorid (III) ist im Hochvakuum destillierbar, erleidet aber dabei anscheinend eine Umlagerung, da es nachher keine krystallisierten Derivate mehr gibt. Zur Darstellung des Toluidids und Naphtylamids muss es daher, nach Entfernen des Thionylchlorids im Vakuum, ohne Destillation verwendet werden.

Führt man die ganze Synthese mit dem flüssigen Anteil[1]) des Toluolsulfo-Derivats (I) aus, so erhält man nach Verseifung und Decarboxylierung des disubstituierten Malonesters (II) eine andere Form der α-[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure (IV), die sich trotz ähnlichem Siedepunkt (150—155° bei 3 mm) und gleichem Analysenergebnis vom oben beschriebenen Präparat dadurch unterscheidet, dass sie (über das Chlorid) kein festes p-Toluidid oder α-Naphtylamid gibt. Sie dürfte also die cis-Form sein und mit dem destillierten und dadurch umgelagerten Säurechlorid (III) aus der trans-Säure korrespondieren.

Experimenteller Teil.

[p-Methoxy-cyclohexyl]-äthyl-malonester (II).

8 g Natrium werden in einem Schliffkolben mit Rückflusskühler und Rührer unter Wasserausschluss mit 100 cm³ kochendem Xylol und 60 g Äthyl-malonester kräftig gerührt, wobei das Natrium fast vollständig in Lösung geht. Im Verlaufe einer Stunde lässt man eine Lösung von 90 g reinem umkrystallisiertem p-Toluolsulfosäure-[p-methoxy-cyclohexyl]-ester vom Smp. 86—87° in 100 cm³ abs. Xylol unter kräftigem Rühren zufliessen. Falls die Reaktion zu stürmisch wird, entfernt man für kurze Zeit den Brenner. Nach beendeter Zugabe kocht man noch weitere 10 Stunden unter Rühren am Rückfluss und gibt nach Erkalten 300 cm³ Äther hinzu. Dann wäscht man im Scheidetrichter dreimal mit je 50 cm³ 5-proz. Salzsäure aus, wäscht mit Wasser neutral und trocknet mit Natriumsulfat. Nach Abdampfen des Äthers wird das Xylol im Vakuum auf dem Wasserbad abdestilliert und der Rückstand im *Claisen*-Kolben der Destillation im Vakuum unterworfen. Bei einem Druck von 13 mm erhält man zwei Fraktionen:

1. Fraktion, 30 g 145—155°
2. Fraktion, 70 g 165—175°.

Die zweite Fraktion erwies sich als der erwartete substituierte Malonester (II), der nach nochmaliger Destillation analysenrein war.

4,107 mg Subst. gaben 10,255 mg CO_2 und 3,265 mg H_2O

$C_{16}H_{28}O_5$ Ber. C 62,0 H 9,0%
Gef. „ 61,8 „ 8,9%

Die erste Fraktion war noch nicht rein, erwies sich aber als Diäthyl-malonester, der im käuflichen Äthyl-malonester enthalten war.

[1]) Vgl. die vorangehende Mitteilung.

Zur Weiterverarbeitung kann übrigens auf die Fraktionierung verzichtet werden, da die mitverarbeitete erste Fraktion in einer späteren Phase, d. h. bei der Fraktionierung der α-[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure infolge einer grösseren Siedepunktdifferenz bedeutend besser abgetrennt werden kann.

α-[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure (IV, trans-Form?) und ihr Äthylester.

100 g [p-Methoxy-cyclohexyl]-äthyl-malonester (II) (Rohprodukt) werden mit einer Lösung von 60 g Kaliumhydroxyd in 170 cm^3 Methanol während 10 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss und Rühren verseift. Nun wird das Methanol auf dem Wasserbad unter vermindertem Druck und Rühren weitgehend abgedampft. Den Rückstand löst man in etwa 200 cm^3 Wasser und schüttelt dieses zur Entfernung von eventuell unverseiftem Produkt zweimal mit wenig Äther aus. Die wässrige Lösung wird mit verd. Salzsäure vorsichtig angesäuert (Kongopapier) und über Nacht im Extraktionsapparat von *Steudel* ausgeäthert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat destilliert man den Äther ab. Der Rückstand wird in einem geräumigen *Claisen*-Kolben der Decarboxylierung unterworfen. Diese beginnt bei 12 mm Druck bei einer Ölbadtemperatur von 175—180°. Durch die Kohlendioxydentwicklung wird ein Teil des decarboxylierten Produktes schon bei dieser Badtemperatur übergetrieben; man destilliert daher durch einen Schlangenkühler. Nach beendigter Gasentwicklung steigert man die Temperatur des Ölbades auf 200° bis 210°. Beinahe das gesamte Produkt destilliert nun bei 13 mm Druck zwischen 160—170° über, wobei nur 1—2 g eines harzigen Rückstandes im Kolben zurückbleiben. Ausbeute 41 g.

Das Destillat besteht aus α-[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure und ihrem Ester. Man macht mit verd. Natronlauge alkalisch und äthert den Ester aus, den man nochmals verseift oder der nächsten Portion vor der Verseifung zugibt. Destilliert man übrigens diesen Esteranteil bei 2 mm Druck, so erhält man neben 5 g Vorlauf von uneinheitlichem Siedepunkt 4 g des reinen Äthylesters der α-[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure vom $Sdp._{2\,mm}$ 90—92°.

5,138 mg Subst. gaben 12,840 mg CO_2 und 4,830 mg H_2O

$C_{13}H_{24}O_3$ Ber. C 68,4 H 10,5%
Gef. „ 68,2 „ 10,4%

Der alkalisch-wässrige Anteil des obigen Versuches wird mit verd. Salzsäure angesäuert, im *Steudel*-Apparat über Nacht mit Äther extrahiert und letzterer einmal mit wenig Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren wird der Rückstand bei 2 mm Druck destilliert; er ergibt zwei Fraktionen:

1. Fraktion, 7 g 63—65°
2. Fraktion, 25 g 140—143°

Die erste Fraktion besteht vorwiegend aus Diäthyl-essigsäure.

Die Aufklärung der ersten Fraktion erfolgte durch Einwirkung von Thionylchlorid und Überführung des Säurechlorids in die folgenden Präparate:

Diäthylessigsäure-p-toluidid. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Alkohol schwach bräunlich gefärbte Nadeln vom Smp. 115—116°. *M. Hommelen*[1]) gibt den Smp. 116,2° an.

$C_{13}H_{19}ON$ Ber. C 76,1 H 9,3 N 6,8%
Gef. „ 75,9 „ 9,3 „ 6,8%

Diäthyl-essigsäure-α-naphtylamid. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Alkohol farblose Nadeln vom Smp. 128—129°.

$C_{16}H_{19}ON$ Ber. N 5,8 Gef. N 5,7%

Die zweite Fraktion ist ein dickflüssiges gelbes Öl und besteht aus der erwarteten α-[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure.

4,783 mg Subst. gaben 11,445 mg CO_2 und 4,100 mg H_2O
3,484 mg Subst. gaben 4,218 mg AgJ

$C_{11}H_{20}O_3$ Ber. C 66,0 H 10,0 CH_3O 15,5%
Gef. „ 65,3 „ 9,6 „ 16,0%

α-[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure-chlorid (III).

6 g α-[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure werden im Schliffkölbchen mit Kühler in 25 g reinstem Thionylchlorid gelöst, wobei man zur Erleichterung der Chlorwasserstoffabgabe einen Siedestein zusetzt. Man lässt über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluss stehen und kocht darauf eine Stunde auf einem ganz schwach siedenden Wasserbad. Die Lösung färbt sich gelb bis schwach braun. Das überschüssige Thionylchlorid wird bei einer Badtemperatur von höchstens 40° vorsichtig im Vakuum abgesaugt.

Bei der Destillation des Rückstandes im Hochvakuum erhält man ein Produkt vom Siedepunkt 85—90° bei 2 mm, Ausbeute 3,5 g. Im Kolben bleiben 3 g harziger Rückstand zurück. Zu beachten ist, dass aus diesem destillierten Säurechlorid kein festes p-Toluidid oder α-Naphtylamid erhalten wird.

Zur Darstellung von krystallisierten Derivaten sowie zur Verwendung bei Reaktionen nach *Friedel* und *Crafts* wird das vorsichtig von Thionylchlorid befreite Produkt daher nicht destilliert. Es ist leichtflüssig und von bräunlicher Farbe.

α-[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure-p-toluidid (V).

1 g des nicht destillierten Säurechlorids, gelöst in 40 cm³ abs. Äther, werden tropfenweise zu einer Lösung von 1 g p-Toluidin in 40 cm³ Äther unter Umschwenken zugegeben, worauf man auf dem Wasserbad einige Sekunden aufkocht. Nach 3-stündigem Stehen filtriert man vom ausgeschiedenen Toluidin-hydrochlorid ab und wäscht dieses mit wenig Äther. Das gesamte Filtrat wird zweimal mit 3-proz. Salzsäure gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers verbleibt ein dunkelbrauner öliger

[1]) Bl. Soc. chim. Belg. **42**, 243 (1934).

Rückstand, der bald krystallisiert und nach einmaligem Umlösen aus wässrigem Alkohol bräunliche Nadeln (Smp. 120—124°) bildet, die erst nach mehrmaligem Umkrystallisieren konstant bei 143—144° schmelzen (Sintern bei 140°).

4,081 mg Subst. gaben 11,235 mg CO_2 und 3,430 mg H_2O
3,468 mg Subst. gaben 0,147 cm³ N_2 (22°, 762 mm)
$C_{18}H_{27}O_2N$ Ber. C 74,7 H 9,3 N 4,8%
Gef. „ 75,1 „ 9,4 „ 4,9%

α-[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure-α-naphthylamid (VI).

Das α-Naphtylamid wird analog dem Toluidid aus 1 g Säurechlorid und 1,3 g reinstem α-Naphtylamin dargestellt. Der Ätherrückstand besteht nach viermaligem Umkrystallisieren aus Alkohol aus farblosen Nadeln vom Smp. 162—164°.

3,678 mg Subst. gaben 0,128 cm³ N_2 (22,5°, 764 mm)
$C_{21}H_{27}O_2N$ Ber. N 4,3 Gef. N 4,0%

Stereoisomere Form der α-[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure (IV, cis-Form?).

Nachdem die bisher beschriebene Synthese mit der krystallisierten (trans-?)-Form der Toluolsulfoverbindung (I) ausgeführt wurde, haben wir sie auch mit dem flüssigen Anteil von (I) wiederholt. Dieser Anteil musste als Rohprodukt verwendet werden, da er bei der Destillation unter Bildung von 4-Methoxy-cyclohexen-1 zerfällt. Das Umsetzungsprodukt mit Äthyl-malonester wurde im Vakuum bei 1 mm sorgfältig fraktioniert:

1. Fraktion, 25% Ausbeute, 120—130°
2. Fraktion, 75% Ausbeute, 140—150°.

Die erste Fraktion bestand im wesentlichen aus Diäthyl-malonester (Verunreinigung des käuflichen Äthylmalonesters), denn sie ergab nach Verseifung und Decarboxylierung ein gelbliches dünnflüssiges Öl vom Sdp. $_{3\ mm}$ 80—120°, das vorwiegend aus Diäthyl-essigsäure bestand.

Die zweite Fraktion zeigte nach nochmaliger Destillation den Sdp. $_{3\ mm}$ 150—155° und erwies sich durch die Analyse als eine α-[p-Methoxy-cyclohexyl]-buttersäure.

4,127 mg Subst. gaben 9,960 mg CO_2 und 3,700 mg H_2O
5,237 mg Subst. gaben 6,315 mg AgJ
$C_{11}H_{20}O_3$ Ber. C 66,0 H 10,0 CH_3O 15,5%
Gef. „ 65,8 „ 10,0 „ 15,9%

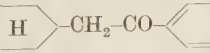
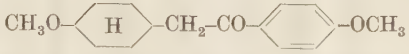
Diese Form gab nach Überführung in ihr Säurechlorid bei der Umsetzung mit p-Toluidin und α-Naphtylamin neutrale ölige Körper, die trotz Abtrennung der Begleitstoffe nicht krystallisiert erhalten wurden. Hieraus geht hervor, dass die aus flüssigem Toluolsulfoderivat (I) bereitete Säure (IV) nicht mit der oben beschriebenen Form identisch, sondern wahrscheinlich die cis-Form ist.

III. TEIL

Über Derivate des einseitig kernhydrierten Benzoins und Desoxybenzoins.

Die vorliegende Arbeit behandelt die Synthese einseitig kernhydrierter Benzoine und Desoxybenzoine, die als Ausgangsmaterial für die Darstellung einseitig hydrierter Stilbenderivate in Frage kommen. Beim Stilböstrol (p,p′-Dioxy-μ,μ′-diäthyl-stilben) würde z. B. eine einseitige Hydrierung die formale Ähnlichkeit mit dem Östradiol verbessern.

Unsere ersten Versuche benutzten zum Aufbau der einseitig hydrierten Desoxybenzoine die Reaktion von *Friedel* und *Crafts*. Aus Cyclohexyl-essigsäurechlorid und Anisol erhält man auf diesem Wege das krystallisierte p-Methoxy-hexahydro-desoxy-benzoin bzw. 1-Cyclohexyl-2-(p-anisyl)-äthanon-2 (I) vom Smp. 43°, von dem auch ein Oxim, Semicarbazon und Dinitro-phenylhydrazon dargestellt wurde. Analog erhält man aus dem Chlorid der p-(Methoxy-cyclohexyl)-essigsäure[1]) mit Anisol das beidseitig methoxylierte Produkt, d. h. das Hexahydro-desoxy-anisoin oder 1-(p-Methoxy-cyclohexyl)-2-(p-anisyl)-äthanon-2 (II) vom Smp. 79°, in dem jedenfalls die trans-Form vorliegt[2]).

I  II 

Im letzteren Falle wurde das Aluminiumchlorid zweckmässig durch Zinn(IV)-chlorid ersetzt, da sonst neben der festen Form, die mit maximal 25% Ausbeute erhalten wird, sehr viel von einer flüssigen Fraktion anfällt, die nicht glatt zerlegbar ist. Letztere

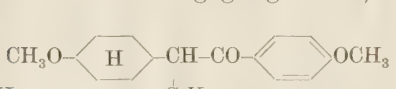
[1]) *P. Ruggli, O. Leupin* und *A. Businger*, Helv. **24**, 344 (1941).

[2]) Ein Versuch, dieses Keton auch direkt aus p-(Methoxy-cyclohexyl)-essigsäurechlorid und Anisyl-magnesiumbromid darzustellen, gab flüssige Produkte von niederem Methoxylgehalt.

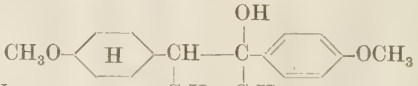
mag z. T. die cis-Form enthalten, z. T. wird aber auch bei vorsichtigstem Arbeiten die Methoxylgruppe des hydrierten Kernes abgespalten. Bei der Ausführung mit Aluminiumchlorid konnten wir z. B. daraus die Substanz I in Form von Derivaten isolieren, bei der Zinn(IV)-chloridreaktion scheint Substanz I mit einer Doppelbindung (durch Methanolabspaltung entstanden) beigemischt zu sein.

Bei der bekannten Stilböstrolsynthese von *E. C. Dodds, L. Golberg, W. Lawson* und *R. Robinson*[1]) wird in der Mittelgruppe des einfachen Desoxy-anisoins zunächst eine C-Äthylgruppe mit Äthyljodid und Natriumäthylat eingeführt, worauf die Ketogruppe mit Äthylmagnesiumbromid in das μ,μ'-Diäthyl-carbinol übergeführt wird, aus dem man darauf Wasser abspaltet. In unserem Falle (Verbindung II) verläuft die Reaktion mit Natriumäthylat oder Natriumamid und anschliessender Behandlung mit Äthyljodid unter Bildung einer O-Äthylverbindung, wie aus dem Alkoxylwert hervorgeht. Offenbar ist die Aktivität des Methylens durch die Hydrierung des benachbarten Kernes verringert worden.

Um diese Schwierigkeit zu umgehen, haben wir seinerzeit die α-(p-Methoxy-cyclohexyl)-buttersäure[2]) dargestellt. Lässt man ihr Säurechlorid in Gegenwart von Zinn(IV)-chlorid auf Anisol einwirken, so entsteht mit 35% Ausbeute das gewünschte α-Äthyl-hexahydro-desoxy-anisoin bzw. 3-(p-Methoxy-cyclohexyl)-4-(p-anisyl)-butanon-4 (III) in flüssiger Form. Es gibt analog dem ebenfalls flüssigen μ-Äthyl-desoxy-anisoin keine krystallisierten Derivate der Ketogruppe. Wahrscheinlich liegt ein durch Fraktionierung nicht trennbares cis-trans-Gemisch vor, zumal man von einem cis-trans-Säurechlorid ausgegangen ist[3]).



III



IV

Durch Einwirkung von Äthylmagnesiumbromid wurde eine ölige Substanz erhalten, in der neben zwei Methoxylgruppen ein aktives Wasserstoffatom nachzuweisen ist, so dass wir ihr die Formel IV eines 3-(p-Methoxy-cyclohexyl)-4-(p-anisyl)-hexanols-4 zusprechen. Die Abspaltung von Wasser aus der Mittelgruppe wurde nach der in solchen Fällen bewährten Methode[4]) durch 12-stündige Behandlung mit Phosphortribromid in kaltem Chloroform versucht, doch enthielt das Produkt nach *Zerewitinoff* noch 70% Carbinol (IV).

[1]) Proc. Roy. Soc. [B] **127**, 150 (1939).

[2]) *P. Ruggli* und *A. Businger*, Helv. **24**, 349 (1941).

[3]) Wie früher, Helv. **24**, 347, 349 (1941), beschrieben, darf das aus der flüssigen α-(p-Methoxy-cyclohexyl)-buttersäure bereitete Chlorid nicht einmal im Hochvakuum destilliert werden.

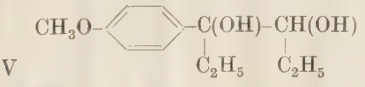
[4]) Vgl. *E. C. Dodds, L. Golberg, W. Lawson* und *R. Robinson*, Proc. Roy. Soc. [B] **127**, 150 (1939).

Eine zweite Behandlung mit Phosphortribromid verringerte den Carbinolgehalt auf 55 %; hier wie vorher blieb das Produkt gesättigt gegen Permanganat und Hydrierung mit Wasserstoff-Platinoxyd. Eine dritte, diesmal dreitägige Behandlung mit Phosphortribromid zeigte, dass das Hydroxyl durch Brom ersetzt war, was den gesättigten Charakter erklärt, doch war die Substanz nach der Analyse nicht einheitlich, zumal sie noch etwa 0,3 aktive Wasserstoffatome anzeigte. Zur Abspaltung von Bromwasserstoff wurde die eine Hälfte der Substanz bei 0,5 mm destilliert, wobei 60 % bei 100—120° Badtemperatur übergingen; das bromfreie Destillat enthielt keinen aktiven Wasserstoff mehr, war jedoch gesättigt und enthielt nur eine Methoxylgruppe, was (einschliesslich der Molekulargewichtsbestimmung) mit einer Formel $C_6H_{11} \cdot CH(C_2H_5) \cdot CH(C_2H_5) \cdot C_6H_4 \cdot OCH_3$ vereinbar wäre. Die andere Hälfte der Substanz wurde (ohne Destillation) mit Pyridin gekocht; das Produkt war bromfrei, ungesättigt, enthielt nur ein Methoxyl und gab die *Millon*'sche Phenolreaktion, was mit einer Formel $CH_3O \cdot C_6H_{10} \cdot C(C_2H_5) - C(C_2H_5) \cdot C_6H_4 \cdot OH$ vereinbar wäre. Die einseitige Entmethylierung kann durch das entstandene Pyridin-hydrobromid bewirkt sein[1]). Dass solche Wasserabspaltungen übrigens auch nach der Seitenkette hin erfolgen können, haben *F. v. Wessely* und Mitarbeiter[2]) gezeigt. In unserem Fall wird auch die Hydrierung des einen Kernes die Wasserabspaltung erschweren, da die Konjugation nur einseitig ist.

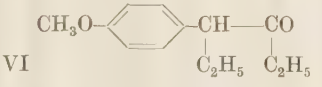
Die Schwierigkeit der Bearbeitung liegt darin, dass die einseitig kernhydrierten Stilbene Derivate des empfindlichen Styrols sind. In einem Fall (bei einem mit Phosphortribromid behandelten Carbinol) haben wir z. B. beim Versuch einer Destillation im Hochvakuum eine typische Gelbildung (wahrscheinlich Polymerisation) beobachtet. Dazu kommt noch die doppelte Stereoisomerie der Styroldoppelbindung und des Methoxyls am hydrierten Kern, welche die Krystallisation erschwert.

Synthesen mit Hilfe von *Grignard*-Verbindungen.

Anstatt die beiden μ-Äthylgruppen in das fertige Skelett vom Desoxybenzointypus einzuführen, kann man mit Vorteil die Einwirkung von *Grignard*-Verbindungen auf geeignete Ketone und ähnliche Substanzen benutzen. Durch Einwirkung von p-Anisyl-magnesiumbromid auf Propionoin erhielten wir das besonders gut krystallisierende 3-(p-Anisyl)-hexan-diol-3,4 (V) und daraus durch Wasserabspaltung das 3-(p-Anisyl)-hexanon-4 (VI).



V

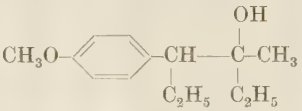


VI

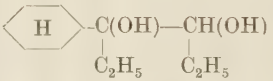
[1]) *V. Prey*, B. **74**, 1219 (1941).
[2]) M. **73**, 127—158 (1940).

Diese beiden Substanzen wurden nach Abschluss dieser Arbeit auch von *S. Kuwada, Y. Sasagawa* und *M. Nisikawa*[1]) publiziert; letztere Substanz (VI) war auch bereits von *M. Tiffeneau, J. Lévy* und *P. Weill*[2]) sowie von *F. v. Wessely* und Mitarbeitern[3]) auf anderem Wege dargestellt worden.

In das Keton (VI) lassen sich nun nach *Grignard* weitere Reste einführen. Mit Anisyl-magnesiumbromid gelangt man zum Hydrol des Stilböstrols[4]); wir erhielten mit Methyl-magnesiumjodid das 3-(p-Anisyl)-4-methyl-hexanol-4 (VII). Für den Zweck der vorliegenden Arbeit wäre der Umsatz mit der Magnesiumverbindung des p-Methoxy-cyclohexylbromids erwünscht gewesen, doch liess sich dieses noch unbekannte Bromid aus p-Methoxy-cyclohexanol (Chinitmonomethyläther) nach den verschiedensten Methoden nicht darstellen, da kein einheitlicher Körper zu fassen war. Als wir den Umsatz statt dessen mit Cyclohexyl-magnesiumbromid wiederholten, wurde auch nach 6-stündigem Kochen das Keton (VI) unverändert zurückerhalten. Anscheinend ist es wenigstens gegenüber alicyclischen *Grignard*-Verbindungen sterisch behindert.



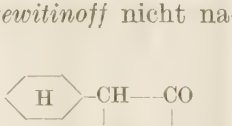
VII



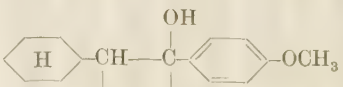
VIII

Demnach blieb die Möglichkeit übrig, den hydroaromatischen Rest an erster Stelle einzuführen. Aus Cyclohexyl-magnesiumbromid und Propionoin erhielten wir das 3-Cyclohexyl-hexan-diol-3,4 (VIII), jedoch auch bei Variation der Bedingungen nur mit 10—15 % Ausbeute. Auch bei längerem Kochen mit 4 Mol *Grignard*-Verbindung wird der grösste Teil des Propionoins unverändert zurückgewonnen.

Die Wasserabspaltung durch Kochen mit 25-proz. Schwefelsäure führte zum 3-Cyclohexyl-hexanon-4 (IX), das analog dem Keton (VI) nicht krystallisiert, aber ein festes Dinitro-phenylhydrazon bildet. Das hydroaromatische Keton (IX) verhielt sich nun noch reaktionsträger als Substanz VI, indem es nicht einmal mit p-Anisyl-magnesiumbromid die gewünschte Substanz X gab. Obwohl das entstandene Öl den richtigen Methoxylwert zeigte, war eine Hydroxylgruppe nach *Zerewitinoff* nicht nachweisbar.



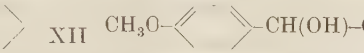
IX



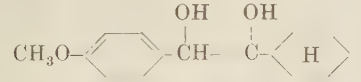
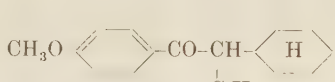
X

[1]) C. **1941**, II, 332.
[2]) Bl. [4] **33**, 758 (1928); **49**, 1716 (1931).
[3]) M. **73**, 127 (1940).
[4]) *F. v. Wessely* und Mitarbeiter, loc. cit.

Da dieser Weg nicht gangbar war, wurde noch die Umsetzung von Anisaldehyd-cyanhydrin[1]) mit Cyclohexyl-magnesiumbromid und Cyclopentyl-magnesiumbromid ausgeführt. Sie ergab in krystallisierter Form das 1-(p-Anisyl-)-2-cyclohexyl-äthanol-1-on-2 (XI) bzw. das 1-(p-Anisyl)-2-cyclopentyl-äthanol-1-on-2 (XII). Ein Vorteil dieser Methode besteht darin, dass sie zunächst das entsprechende Imin bildet, das beim Ausäthern in der wässrig sauren Lösung bleibt und mit fortschreitender Hydrolyse das krystallisierte Ketol ausscheidet.

XI XII 

Behandelt man das Ketol (XI) mit wenigstens 2 Mol Äthylmagnesiumbromid — ein Mol *Grignard*-Verbindung wird durch die Hydroxylgruppe verbraucht —, so erhält man in guter Ausbeute das krystallisierte 1-(p-Anisyl)-2-cyclohexyl-butan-diol-1,2 (XIII). Kocht man dieses mit 50-proz. Schwefelsäure, so spaltet sich Wasser ab und das Enol ketisiert sich zum flüssigen 1-(p-Anisyl)-2-cyclohexyl-butanon-1 (XIV), das auch als Dinitro-phenylhydrazon charakterisiert wurde.

XIII  XIV 

Die Einwirkung von Äthyl-magnesiumbromid auf die Substanz XIV verlief nicht in der gewünschten Weise.

Experimenteller Teil.

A. *Synthese von einseitig kernhydrierten Desoxybenzoinen nach Friedel und Crafts.*

1-Cyclohexyl-2-(p-anisyl)-äthanon-2 (I).

In eine Schliffapparatur, die einen K.P.G.-Rührer (gefetteten Vakuum-Schliffrührer), einen Tropftrichter und einen Rückflusskühler mit Calciumchloridrohr trägt, bringt man eine Mischung von 2 g über Natrium destilliertem Anisol und 30 cm³ über Calciumchlorid getrocknetem Schwefelkohlenstoff sowie 10 g gepulvertes subl. Aluminiumchlorid „*Kahlbaum*". Man füllt den Apparat mit trockenem Wasserstoff und tropft langsam unter gutem Rühren 3 g Cyclohexylessigsäurechlorid[2]) in 20 cm³ Schwefelkohlenstoff hinzu.

Die Reaktion soll nicht zu stürmisch verlaufen; man kühlt daher ständig mit Eiswasser und lässt das Säurechlorid langsam zu-

[1]) In diesem Zusammenhang sei auf einige neuere Arbeiten über Cyanhydrinsynthesen zwecks Darstellung von Benzoinen hingewiesen: *A. Weissberger* und Mitarbeiter, A. **478**, 126 (1930); *J. A. Smith*, B. **64**, 427 (1934); *Al. McKenzie* und *A. L. Kelman*, Soc. **1934**, 412.

[2]) Vorschrift von *Darzens* und *Rost*, C. r. **153**, 774 (1911). Das Produkt zeigte den Sdp.$_{12\,mm}$ 70—71°.

tropfen. Nach Abklingen der Reaktion kocht man noch eine halbe Stunde auf dem schwach siedenden Wasserbad. Nach gutem Kühlen mit Eiswasser giesst man das Reaktionsgemisch im Scheidetrichter auf 50 g fein zerstossenes Eis und schüttelt einige Minuten kräftig durch. Eventuell ausgeschiedenes Aluminiumhydroxyd wird durch Zusatz von wenig verdünnter Salzsäure gelöst. Man schüttelt mehrmals mit insgesamt 300 cm³ Äther aus und wäscht das Äther-Schwefelkohlenstoffgemisch mit 10-proz. Natronlauge und mit Wasser. Nach Trocknen mit Natriumsulfat werden die Lösungsmittel auf dem Wasserbad abdestilliert und der ölige Rückstand im Vakuum fraktioniert. Nach einem geringen Vorlauf, der das überschüssige Anisol enthält, isoliert man zwei Fraktionen:

1. Fraktion, $Sdp._{12mm}$ 193—200°, 2 g
2. Fraktion, $Sdp._{12mm}$ 200—210°, 0,2 g

Die erste Fraktion wird in der doppelten Menge Hexan gelöst und auf — 20° gekühlt. Beim Reiben oder Impfen scheidet sich etwa die Hälfte der Substanz in weissen Schuppen ab, die nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Hexan unter starker Kühlung den Smp. 43—44° zeigen. Dieses Produkt ist das gewünschte Keton.

4,608 mg Subst. gaben 13,075 mg CO_2 und 3,550 mg H_2O
8,910 mg Subst. gaben 8,720 mg AgJ

$C_{25}H_{20}O_2$ Ber. C 77,6 H 8,6 OCH_3 13,3%
Gef. „ 77,4 „ 8,6 „ 12,9%

Der ölige Anteil der ersten Fraktion enthielt 6,8% Methoxyl und scheint demnach nicht einheitlich zu sein.

Ein Versuch, das feste Keton vom Smp. 43° mit Selen oder Chloranil[1]) zum p-Methoxy-desoxybenzoin vom Smp. 142° zu dehydrieren, ergab nur flüssige Produkte.

Die zweite Fraktion (0,2 g vom $Sdp._{12\,mm}$ 200—210°) ergab nach Umkrystallisieren aus Alkohol 50 mg weisse schuppige Krystalle vom Smp. 140—141°, die zur Untersuchung nicht ausreichten.

Derivate des 1-Cyclohexyl-2-(p-anisyl)-äthanons-2.

Das Oxim wird in wässrigem Alkohol mit Hydroxylamin-hydrochlorid und Kaliumacetat dargestellt. Die Krystallisation beginnt erst nach 5 Tagen; sie wird nach 8 Tagen durch Ausspritzen mit Wasser vervollständigt. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Alkohol farblose Nadeln vom Smp. 97—98°.

2,994 mg Subst. gaben 0,132 cm³ N_2 (22°, 764 mm)
$C_{15}H_{21}O_2N$ Ber. N 5,7 Gef. N 5,1%

Das Semicarbazon scheidet sich bei der üblichen Darstellung ebenfalls nur langsam ab; nach 4 Tagen wird es (ohne Zusatz von Wasser) abfiltriert. Es bildet farblose Schuppen, die nach Umkry-

[1]) Nach *R. T. Arnold* und *C. J. Collin*, Am. Soc. **61**, 4107 (1939); die Verfasser haben mit diesem Mittel allerdings bisher nur partiell hydrierte Kerne dehydriert.

stallisieren aus Alkohol unter Ausspritzen mit Wasser den Smp. 166 bis 167° zeigen.

2,752 mg Subst. gaben 0,333 cm³ N_2 (22°, 762 mm)
$C_{16}H_{23}O_2N_3$ Ber. N 14,5 Gef. N 14,1%

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. Eine Lösung von 0,16 g Dinitro-phenylhydrazin in 13 cm³ Alkohol, der mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure versetzt ist, wird mit 30 mg Keton auf dem Wasserbad bis nahe zum Sieden erwärmt und einige Tage stehen gelassen. Nach Absaugen und Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man rote glänzende Nädelchen vom Smp. 193—195° (starke Schmelzpunktserniedrigung mit Dinitro-phenylhydrazin vom Smp. 194°).

4,671 mg Subst. gaben 0,532 cm³ N_2 (21°, 735 mm)
$C_{21}H_{24}O_5N_4$ Ber. N 12,9 Gef. N 13,1%

1-(p-Methoxy-cyclohexyl)-2-(p-anisyl)-äthanon-2 (Hexahydro-desoxy-anisoin, II).

a) Darstellung mit Aluminiumchlorid. In die beim vorigen Präparat erwähnte Schliffapparatur, welche während der ganzen Reaktion mit trockenem Wasserstoff durchspült wird, bringt man 50 g gepulvertes Aluminiumchlorid sowie 50 cm³ Schwefelkohlenstoff und tropft innert einer Stunde eine Lösung von 17 g p-Methoxy-cyclohexyl-essigsäurechlorid[1]) und 20 g Anisol in 60 cm³ Schwefelkohlenstoff hinzu. Man kühlt hierbei das Reaktionsgemisch mit Eis, so dass die Innentemperatur nicht über 0° steigt. Schliesslich rührt man weitere 6 Stunden bei derselben Temperatur, wobei sich am Boden und an den Wänden ein dunkelrotes Öl abscheidet, während ein weiterer Anteil gelöst bleibt. Die Chlorwasserstoffentwicklung hört auch bei längerer Reaktionsdauer nicht vollständig auf.

Man giesst nun vorsichtig auf 200 g Eis und löst das Aluminiumhydroxyd durch Zusatz von wenig verdünnter Salzsäure. Man äthert gründlich aus, wäscht das Äther-Schwefelkohlenstoff-Gemisch mit verdünnter Natronlauge und Wasser und trocknet mit Natriumsulfat. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels entfernt man zunächst das überschüssige Anisol bei 12 mm und einer Badtemperatur bis 150°. Dann setzt man die Destillation im Hochvakuum von 0,03 mm fort, wobei das Produkt vollständig bei einer Badtemperatur von 170—180° übergeht. Man erhält 18 g eines roten Öles, aus dem sich nach 24 Stunden etwa der vierte Teil in schuppigen Krystallen abscheidet.

Ohne Abtrennung der Krystalle wird die gesamte Ausbeute in der 7-fachen Menge Hexan gelöst. Durch Kühlen auf —20°, Reiben und Impfen erhält man rötliche Schuppen, die nach nochmaligem

[1]) *P. Ruggli, O. Leupin* und *A. Businger*, Helv. **24**, 344 (1941). Verwendet wurde das im Vakuum destillierte flüssige cis-trans-Gemisch.

Umlösen aus Hexan farblos werden. Ausbeute 4,4 g Hexahydro-desoxy-anisoin, wahrscheinlich trans-Form. Der Schmelzpunkt liegt bei 69—70°.

4,945 mg Subst. gaben 13,250 mg CO_2 und 3,730 mg H_2O
4,596 mg Subst. gaben 8,105 mg AgJ

$C_{16}H_{22}O_3$ Ber. C 73,3 H 8,4 OCH_3 23,6%
Gef. „ 73,1 „ 8,4 „ 23,7%

Die Untersuchung der Mutterlauge, welche bei der Verarbeitung noch 13 g gelbrotes Öl ergibt, ist weiter unten beschrieben.

Semicarbazon. 30 mg Keton werden mit der 5-fachen Menge Semicarbazidhydrochlorid und Kaliumacetat in wässrigem Alkohol 1 Minute auf dem Wasserbad erwärmt und stehen gelassen Nach 5 6 Tagen beginnt die Krystallisation. Das Semicarbazon wird nach 9 Tagen abgesaugt und aus wenig Alkohol umkrystallisiert; Smp. 172—173°.

2,910 mg Subst. gaben 0,323 cm³ N_2 (22°, 764 mm)
$C_{17}H_{25}O_3N_3$ Ber. N 13,1 Gef. N 12,9%

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. Die wie oben ausgeführte Reaktion führt zu einer roten Lösung, aus der sich über Nacht rote Nadeln ausscheiden. Aus dem Filtrat erhält man bei mehrtägigem Stehen weitere Anteile, insgesamt jedoch nur 20% der Theorie. Die Nadeln zeigen nach Umkrystallisieren aus viel Alkohol den Smp. 175—177°.

4,382 mg Subst. gaben 0,479 cm³ N_2 (20°, 740 mm)
$C_{22}H_{26}O_6N_4$ Ber. N 12,7 Gef. N 12,5%

Zur Untersuchung der flüssigen Ketonfraktion (13 g gelbrotes Öl) wurde diese nochmals im Hochvakuum destilliert, wobei kein fester Anteil mehr erhalten wurde, also keine sterische Umlagerung eintritt. Der Methoxylgehalt des Destillates betrug 19,2%, während sich für das obige Keton 23,6% berechnen. Neben der wahrscheinlich vorhandenen cis-Form des Dimethoxy-ketons muss also noch eine methoxyl-ärmere Form beigemischt sein. Da eine Fraktionierung nicht zum Ziel führte, wurden feste Derivate dargestellt. Ihre Analyse zeigte, dass sie sich von der Mono-methoxyverbindung (I) ableiten.

Das Semicarbazon, wie oben dargestellt, krystallisierte nach 8 Tagen in farblosen Nadeln, deren Abscheidung durch Zusatz von wenig Wasser vervollständigt wurde. Der Schmelzpunkt lag auch nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol unscharf[1]) bei 163—168°. Eine Mischprobe mit dem oben beschriebenen Semicarbazon des Dimethoxyketons (II) (Smp. 172°) ergab eine starke Erniedrigung, hingegen erwies die Mischprobe mit dem gleichfalls oben beschriebenen Mono-methoxy-keton (I) vom Smp. 166° die Identität.

$C_{16}H_{23}O_2N_3$ Ber. N 14,5 OCH_3 10,7%
Gef. „ 13,8 „ 10,2%

Da sich also aus der flüssigen Fraktion nur die Mono-methoxyverbindung, aber nicht das vermutete cis-Dimethoxyketon isolieren liess, wurde 1 g der flüssigen Ketonfraktion auch mit Äthyl-magnesiumbromid umgesetzt, doch konnte das erwartete Carbinol weder als solches noch in Form von Derivaten krystallisiert erhalten werden.

Negativ verliefen auch Versuche zur sterischen Umlagerung des flüssigen Ketonanteils (mehrstündiges Erhitzen auf 200° mit oder ohne Katalysatoren) sowie Dehydrierungsversuche mit Selen bei 270°. Übrigens erwies sich auch das feste Dimethoxyketon als sehr resistent gegen Dehydrierungsversuche mit Selen.

b) Darstellung mit Zinn(IV)-chlorid. Da die beschriebene Reaktion mit Aluminiumchlorid manchmal nur ölige Fraktionen mit zu niedrigem Methoxylgehalt ergab, haben wir das Aluminiumchlorid

[1]) Eine Spur Semicarbazon des Dimethoxyketons (II) ist schwer entfernbar.

mit Vorteil durch Zinn(IV)-chlorid ersetzt. Die Versuche wurden in derselben Schliffapparatur, diesmal in Stickstoffatmosphäre ausgeführt. Der Schwefelkohlenstoff kann vorteilhaft durch Benzol ersetzt werden, da sich die Komplexe dann mehr ölig und nicht harzig abscheiden.

Zu einer Lösung von 32 g Zinn(IV)-chlorid in 100 cm^3 absolutem Benzol (über Natrium destilliert) oder Schwefelkohlenstoff tropft man innert einer Stunde ohne besondere Kühlung eine Lösung von 16 g p-Methoxy-cyclohexyl-essigsäurechlorid und 32 g Anisol in 80 cm^3 Benzol oder Schwefelkohlenstoff hinzu. Nach beendeter Zugabe rührt man eine weitere Stunde, erwärmt darauf langsam auf dem Wasserbad und kocht gelinde noch 1 Stunde. Nach Erkalten zerlegt man mit Eiswasser und setzt zur Klärung wenig verdünnte Salzsäure hinzu. Nun wird die Masse gut ausgeäthert und das abgetrennte Lösungsmittelgemisch mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat destilliert man die Lösungsmittel auf dem Wasserbad ab und entfernt im Vakuum die Hauptmenge des überschüssigen Anisols. Der Rückstand gibt bei der Destillation im Hochvakuum folgende Fraktionen:

1. Fraktion, 2 g Anisol, Sdp. 50—100° bei 1 mm
2. Fraktion, 8 g farbloses Öl, Sdp. 100—130° bei 1 mm
3. Fraktion, 6,5 g farbloses Öl, Sdp. 160—200° bei 1 mm

Rückstand 0,5 g Harz.

Die zweite Fraktion ergab keine festen Produkte, war gegen Kaliumpermanganat gesättigt und enthielt 21,8% Methoxyl, was nahezu dem Wert (23,6%) für Hexahydro-desoxy-anisoin entspricht. Möglicherweise enthält das Präparat die cis-Form, doch konnte der unscharfe Siedepunkt bei erneuter Destillation nicht verbessert werden, auch ist eine so grosse Abweichung vom Siedepunkt der trans-Form (in der 3. Fraktion enthalten) wenig wahrscheinlich.

Die dritte Fraktion wird in der 6-fachen Menge Hexan gelöst, auf —20° gekühlt und gerieben oder geimpft. Die Ausbeute aus 6,5 g Destillat betrug 1,5 g farblose Schuppen. Sie zeigten nach nochmaliger Krystallisation den Smp. 69—70° und wurden durch die Mischprobe mit dem nach der ersten Methode (mit Aluminiumchlorid) dargestellten Hexahydro-desoxy-anisoin vom gleichen Schmelzpunkt identifiziert.

3,425 mg Subst. gaben 9,195 mg CO_2 und 2,540 mg H_2O

$C_{16}H_{22}O_3$ Ber. C 73,3 H 8,4%

Gef. „ 73,2 „ 8,3%

Die Mutterlauge von den Krystallen der dritten Fraktion hinterliess ein Öl von 17,1% Methoxylgehalt, das gegen Kaliumpermanganat ungesättigt war, und demnach, wenigstens teilweise, eine Substanz mit Doppelbindung (wahrscheinlich durch Methanolabspaltung entstanden) enthielt.

α-Äthyl-hexahydro-desoxy-anisoin oder 3-(p-Methoxy-cyclohexyl)-4-(p-anisyl)-butanon-4 (III).

In die mit Wasserstoff gefüllte Schliffapparatur bringt man eine Lösung von 48 g Anisol und 48 g Zinn(IV)-chlorid in 250 cm absolutem Benzol[1]). Dazu tropft man unter gutem Rühren ohne besondere Kühlung eine Mischung von 50 cm³ Benzol und p-Methoxy-cyclohexyl-buttersäurechlorid[2]), das aus 24 g p-Methoxy-cyclohexyl-buttersäure und Thionylchlorid dargestellt und nicht destilliert, sondern nur bei 40° im Vakuum von überschüssigem Thionylchlorid befreit ist.

Nach beendetem Zutropfen erwärmt man auf dem Wasserbad langsam zum Sieden und kocht dann 30 Minuten unter Rückfluss. Man kühlt nun mit Eis gut ab und gibt 400 cm³ 15-proz. eisgekühlte Salzsäure hinzu. Man giesst hierauf in einen Scheidetrichter und verdünnt mit 300 cm³ Äther, worauf man während 5 Minuten kräftig schüttelt. Die abgetrennte Äther-Benzol-Lösung wird zweimal mit je 50 cm³ 10-proz. Natronlauge, darauf mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel auf dem Wasserbad wird der Rückstand bei 12 mm Druck von überschüssigem Anisol befreit. Darauf isoliert man im Hochvakuum von 1 mm folgende Fraktionen:

1. Fraktion, 7 g farbloses dünnflüssiges Öl, Sdp. 75—85°.
2. Fraktion, 13 g gelbliches dickflüssiges Öl, Sdp. 150—160°.

Die einzelnen Fraktionen wurden zur Analyse nochmals destilliert. Die erste Fraktion war ein neutraler Körper und ergab die Werte:

Gef. C 64,6 H 9,1 OCH_3 15,6%,

welche keine Identifizierung gestatten.

Die zweite Fraktion war gleichfalls ein neutraler gesättigter Körper und stimmte annähernd auf die obige Formel (III) eines Äthyl-hexahydro-desoxyanisoins.

$C_{18}H_{26}O_3$	Ber. C 74,5	H 9,0	OCH_3 21,4%
	Gef. „ 72.9	„ 8,5	„ 19,0%

Die Substanz war nicht krystallisierbar und gab kein festes Oxim, Semicarbazon oder Dinitro-phenylhydrazon, was nicht verwunderlich ist, da auch beim α-Äthyl-desoxy-anisoin diese Reaktionen versagen[3]).

Reaktion mit Äthyl-magnesiumbromid. Das äthylierte Keton (III) wurde ohne Kühlung in das Dreifache der berechneten Menge Äthyl-magnesiumbromid in Äther eingetropft, 30 Minuten gekocht und nach Kühlung mit Eis und Ammoniumchlorid aufgearbeitet. Das erhaltene ölige Produkt (IV) wurde zur Vermeidung einer Wasserabspal-

[1]) Auch hier sind die Zinnkomplexe in Benzol leichter löslich als in Schwefelkohlenstoff.

[2]) *P. Ruggli* und *A. Businger*, Helv. **24**, 349 (1941).

[3]) Vgl. *F. v. Wessely, E. Kerschbaum, A. Kleedorfer, F. Frillinger* und *E. Zajic*, M. **73**, 172 (1940).

tung nicht destilliert, sondern im Vakuum bei 60° 5 Stunden getrocknet. Es zeigte erwartungsgemäss 1 aktives Wasserstoffatom

69,7 mg Subst. gaben 4,9 cm³ CH_4; Ber. 4,9 cm³

sowie den annähernd richtigen Methoxylwert (17,5 statt 19,4%), war aber nicht krystallisierbar und gab keine festen Derivate der Hydroxylgruppe.

Die Versuche, mit Phosphortribromid unter den verschiedensten Bedingungen Wasser abzuspalten, um ein kernhydriertes Dimethyl-stilböstrol darzustellen, sind in der Diss. *A. Businger*, Basel 1941, S. 63—71 beschrieben.

B. *Synthesen mit Propionoin und Grignard-Verbindungen.*

3-(p-Anisyl)-hexan-diol-3,4 (V).

In einen Literkolben, der die erwähnte Schliffapparatur trägt, gibt man 24 g mit Jod aktiviertes Magnesium und füllt den Apparat mit trockenem Stickstoff. Durch Zugabe von 180 g p-Bromanisol in 500 cm³ absolutem Äther stellt man p-Anisyl-magnesiumbromid dar, wobei man darauf achtet, dass die Reaktion nicht zu lebhaft verläuft, um die Entstehung des schwer entfernbaren Dianisyls möglichst einzuschränken. Nachträglich kocht man 1 Stunde und lässt erkalten.

Innert einer Stunde lässt man nun unter gutem Rühren eine Lösung von 39 g Propionoin[1]) in 200 cm³ Äther zutropfen, worauf man unter fortwährendem Rühren auf dem Wasserbad in zwei weiteren Stunden die Reaktion zu Ende führt. Nach Kühlung mit Eiswasser giesst man auf eine Mischung von 300 g Eis und 200 g Ammoniumchlorid, trennt den Äther ab und schüttelt noch zweimal mit je 100 cm³ Äther aus.

Zur Entfernung von Dianisyl wurde bei einigen Versuchen der Äther abdestilliert und der Rückstand 4 Stunden mit Wasserdampf behandelt, wobei Anisol und Dianisyl teilweise übergehen. Später wurde diese Behandlung unterlassen, da sie keinen grossen Vorteil bietet.

Die vereinigten Ätherauszüge werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand ergibt im Hochvakuum bei 1 mm Druck neben einem Vorlauf vom Sdp. 50—130°, der hauptsächlich aus Anisol besteht, 25—30 g eines viskosen gelblichen Öles vom Sdp.$_{1\ mm}$ 130—135°. Der schmierige Kolbenrückstand besteht zum grossen Teil aus Dianisyl.

Die Hauptfraktion (Sdp.$_{1\ mm}$ 130—135°) enthält das gesuchte Diol. Beim Lösen in wenig absolutem Alkohol und Kühlen im Eisschrank krystallisieren zunächst noch 0,5—1 g Dianisyl, die abfiltriert werden. Das Filtrat wird auf dem Wasserbad eingedampft und mit Benzol oder Hexan versetzt, worauf sich beim Stehen über Nacht im Eisschrank 20—25 g Diol (V) in farblosen groben Krystallen ausscheiden.

[1]) Dargestellt nach Org. Synth. **13**, 24 (1933). In einer soeben erschienenen Mitteilung von *S. Kuwada, Y. Susagawa* und *M. Nisikawa*, C. **1941**, II, 332, wird eine Synthese aus Propionaldehyd-cyanhydrin und Äthyl-magnesiumbromid beschrieben. Die Autoren beschreiben auch das obige Diol sowie die nachfolgende Wasserabspaltung.

Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Hexan liegt der Smp. bei 180—181°. Die prächtigen Krystalle können bis 1 cm gross werden.

4,230 mg Subst. gaben 10,830 mg CO_2 und 3,435 mg H_2O
5,628 mg Subst. verbrauchten 1,266 cm³ 0,02-n. KCNS-Lösung[1])
58,4 mg Subst. gaben 11,4 cm³ CH_4

$C_{13}H_{20}O_3$ Ber. C 69,6 H 8,9 OCH_3 13,8% akt. H 2,00
Gef. „ 69,8 „ 9,1 „ 14,0% „ „ 1,95

Die Mutterlauge hinterliess beim Eindampfen ein Öl, das z. T. noch Hydroxylgruppen enthielt (aktiver Wasserstoff nachweisbar). Es bestand zu 60–70% aus dem unten beschriebenen p-Anisyl-hexanon, das durch Wasserabspaltung entstanden ist.

3-(p-Anisyl)-hexanon-4 (VI).

a) Durch Destillation: 3 g 3-(p-Anisyl)-hexan-diol-3,4 (V) werden in einem geräumigen *Claisen*-Kolben bei gewöhnlichem Druck im Metallbad auf 300° erwärmt, wobei in heftiger Reaktion Wasser abgespalten wird und das Keton bei 270—280° übergeht. Nach Entfernung einiger Wassertropfen ist das Produkt sehr rein, doch ist die folgende Methode vorzuziehen.

b) Durch Kochen mit 50-proz. Schwefelsäure: 3 g Diol werden mit 60 cm³ 50-proz. Schwefelsäure 3 Stunden unter Rückfluss gekocht, nach Erkalten mit etwas Wasser versetzt und ausgeäthert. Der mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschene Äther wird mit Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert, worauf man (mit oder ohne Vakuum) nach wenigen Tropfen Vorlauf 2,8 g eines schwach gelben Öles vom genannten Siedepunkt erhält, das keine aktiven Wasserstoffatome mehr enthält (*Zerewitinoff* negativ).

7,023 mg Subst. verbrauchten 1,626 cm³ 0,02-n. KCNS

$C_{13}H_{18}O_2$ Ber. OCH_3 15,0 Gef. OCH_3 14,4%

Zur Darstellung des Ketons VI kann man das im Hochvakuum destillierte rohe Diol verwenden, das schon etwas Keton VI enthält.

Semicarbazon, aus Alkohol farblose Krystalle vom Smp. 131—132°.

$C_{14}H_{21}O_2N_3$ Ber. C 63,9 H 8,0 N 15,9 OCH_3 11,8%
Gef. „ 64,0 „ 8,1 „ 15,7 „ 11,5%

3-(p-Anisyl)-4-methyl-hexanol-4 (VII).

Zu einer *Grignard*-Lösung aus 0,6 g Magnesium, 3,5 g Methyljodid und 30 cm³ Äther tropft man langsam 5 g des obigen Ketons (VI) in 30 cm³ Äther hinzu. Nach halbstündigem Kochen und Kühlen zerlegt man mit Eis und Ammoniumchlorid und äthert aus. Nach Waschen, Trocknen und Abdestillieren erhält man im Vakuum:

1. Fraktion, gelbes Öl, $Sdp._{12\,mm}$ 130—135°, nicht untersucht,
2. Fraktion, gelbes Öl, $Sdp._{12\,mm}$ 145—150°.

Die zweite Fraktion enthielt neben dem erwarteten Carbinol noch hydroxylfreie Produkte (*Zerewitinoff*-Wert) und war durch

[1]) Neuere Ausführung der Methoxylbestimmung, wobei nach Fällung des Silberjodids das unverbrauchte Silberion mit Kaliumrhodanid zurücktitriert wird. Vgl. *K. Bürger* und *F. Baláz*, Z. angew. Ch. **54**, 58 (1941).

Destillation nicht zu trennen. Die Substanz wurde daher als p-Nitrobenzoylverbindung (in Pyridinlösung dargestellt) isoliert, Smp. ca. 180°.

3,920 mg Subst. gaben 0,133 cm³ N_2 (19°, 741 mm)
$C_{21}H_{25}O_5N$ Ber. N 3,8 Gef. N 3,8%

3-Cyclohexyl-hexan-diol-3,4 (VIII).

Aus 41 g Cyclohexylbromid und 5,9 g Magnesium stellt man in 200 cm³ Äther die *Grignard*-Verbindung her und kocht noch 30 Minuten auf dem Wasserbad. Man destilliert 150 cm³ Äther ab und gibt 150 cm³ absolutes Benzol zu. In die siedende Lösung tropft man in 1 Stunde eine Lösung von 11,6 g Propionoin in 100 cm³ Benzol, wobei sie ohne Wärmezufuhr in schwachem Sieden bleibt. Nach weiterem 2-stündigem Kochen unter Rückfluss giesst man die eisgekühlte Lösung in einen geräumigen Scheidetrichter, der ein Gemisch von Eis und verdünnter Salzsäure enthält. Nachdem durch kräftiges Schütteln alle Klumpen gelöst sind, trennt man die Schichten und ätherт noch zweimal aus. Die mit Soda und Wasser gewaschenen und getrockneten Ätherlösungen hinterlassen beim Abdestillieren einen öligen Rückstand, der bei 12 mm Druck zunächst 9 g Propionoin vom Sdp. 60—63° und weitere Fraktionen (1 g Sdp. 65—105° und 2,6 g Sdp. 107—111°) ergibt. Die gesuchte Substanz befindet sich im Rückstand, der im Hochvakuum von 0,5 mm bei etwa 80° übergeht: 3,2 g farbloses Öl, das in 24 Stunden zu einer festen weissen Masse erstarrt. Nach Verreiben mit 3 cm³ Hexan wird abgesaugt und aus der 5-fachen Menge Hexan umkrystallisiert. Farblose Krystalle vom Smp. 77—78°, Ausbeute 2,2 g.

5,045 mg Subst. gaben 13,180 mg CO_2 und 5,435 mg H_2O
93,6 mg Subst. gaben 22,2 cm³ CH_4
$C_{12}H_{24}O_2$ Ber. C 72,0 H 12,0% akt. H 2,00
Gef. „ 71,3 „ 12,1% „ „ 2,02

Die Hexanmutterlauge hinterlässt ein Öl, das grösstenteils aus 3-Cyclohexyl-hexanon-4 (nächstes Präparat) besteht.

3-Cyclohexyl-hexanon-4 (IX).

2 g 3-Cyclohexyl-hexan-diol-3,4 (VIII) wurden 4 Stunden unter Rückfluss mit 60 cm³ 25-proz. Schwefelsäure gekocht und nach Erkalten ausgeäthert. Nach Waschen und Trocknen hinterliess der Äther 1,9 g gelbliches Öl, das keine aktiven Wasserstoffatome mehr enthielt, aber nur als Dinitro-phenylhydrazon krystallisierte.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon, gelbe Nadeln vom Smp. 179—181° aus viel Alkohol.

4,285 mg Subst. gaben 9,430 mg CO_2 und 2,885 mg H_2O
2,329 mg Subst. gaben 0,327 cm³ N_2 (27°, 743 mm)
$C_{18}H_{26}O_4N_4$ Ber. C 59,7 H 7,2 N 15,5%
Gef. „ 60,0 „ 7,5 „ 15,7%

C. *Synthesen mit Anisaldehyd-cyanhydrin und Grignard-Verbindungen.*

1-(p-Anisyl)-2-cyclohexyl-äthanol-1-on-2 oder Methoxy-hexahydro-benzoin (XI).

Zur *Grignard*-Verbindung aus 35 g Cyclohexylbromid, 5,1 g Magnesium und 150 cm³ Äther, die noch eine halbe Stunde unter Rückfluss gekocht wird, lässt man unter guter Eiskühlung ziemlich rasch (in 4 Minuten) eine Lösung von 13,6 g Anisaldehyd-cyanhydrin in 100 cm³ Äther zufliessen und erhitzt dann 15 Minuten (nicht länger!) zum Sieden. Das Reaktionsprodukt bildet einen zähen Klumpen. Die mit Eis gekühlte Masse wird mit Eis und verdünnter Salzsäure zerlegt[1]). Die wässrige Schicht wird nach erfolgter Klärung sofort abgetrennt und im Eisschrank aufbewahrt, wobei sie alsbald weisse Krystalle abscheidet, die nach 3 Stunden abfiltriert werden. Über Nacht scheidet sich eine weitere geringe Menge ab. Die Krystalle werden mit Wasser gewaschen und mindestens 24 Stunden im evakuierten Exsikkator über Calciumchlorid getrocknet. Nach Umkrystallisieren aus Hexan zeigen die farblosen Nadeln den Smp. 72—73°.

4,240 mg Subst. gaben 11,300 mg CO_2 und 3,240 mg H_2O
7,430 mg Subst. verbrauchten 1,81 cm³ 0,02-n. KCNS
43,3 mg Subst. gaben 3,85 cm³ CH_4

$C_{15}H_{20}O_3$	Ber. C 72,6	H 8,1	OCH_3 12,5%	akt. H 1,00
	Gef. „ 72,7	„ 8,5	„ 12,0%	„ „ 0,99

1-(p-Anisyl)-2-cyclohexyl-butan-diol-1,2 (XIII).

Zur *Grignard*-Lösung aus 1,75 g Magnesium, 7,9 g Äthylbromid und 40 cm³ Äther tropft man unter Eiskühlung und Rühren die Lösung von 6 g des obigen Ketols (XI, voriges Präparat) in 40 cm³ Äther, kocht eine weitere Stunde, kühlt und zerlegt mit Eis und verdünnter Salzsäure. Die Lösung wird gründlich ausgeäthert und der mit Sodalösung und Wasser gewaschene und getrocknete Äther abdestilliert. Das verbleibende gelbliche Öl krystallisiert (ohne Lösungsmittel) im Laufe einer Woche. Man entfernt die Schmieren durch Verreiben mit der gleichen Menge Hexan und krystallisiert aus der zehnfachen Menge Hexan um. Nach nochmaligem Umlösen zeigen die farblosen körnigen Krystalle den konstanten Smp. 91—93°.

4,965 mg Subst. gaben 13,380 mg CO_2 und 4,255 mg H_2O
36 mg Subst. gaben 5,8 cm³ CH_4

$C_{17}H_{26}O_3$	Ber. C 73,4	H 9,4%	akt. H 2,0
	Gef. „ 73,5	„ 9,6%	„ „ 2,0

1-(p-Anisyl)-2-cyclohexyl-butanon-1 (XIV).

2 g Diol (XIII, voriges Präparat) werden mit 40 cm³ 50-proz. Schwefelsäure 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von

[1]) Durch Zusatz einer genügenden Menge Wasser bzw. Salzsäure muss man dafür sorgen, dass das zunächst als Zwischenschicht abgeschiedene ölige Imin vollkommen in Lösung geht. Wartet man zu lange, so wird es gespalten und geht als Ketol in den Äther.

40 cm³ Wasser wird ausgeäthert und der wie üblich gewaschene und getrocknete Äther abdestilliert. Das verbleibende gelbliche Öl krystallisierte nicht und wurde ohne Reinigung analysiert.

$C_{17}H_{24}O_2$ Ber. C 76,9 H 9,2%
Gef. „ 75,6 „ 9,2%

2,4-Dinitro-phenylhydrazon, gelbrote Nadeln aus viel Alkohol, Smp. 200 bis 201°.

2,046 mg Subst. gaben 0,239 cm³ N_2 (22°, 738 mm)
$C_{23}H_{28}O_5N_4$ Ber. N 12,7 Gef. N 13,1%

Die Einwirkung von Äthyl-magnesiumbromid ergab ein zähes, nicht krystallisierendes Öl, in dem nach der *Zerewitinoff*-Bestimmung das erwartete Hydrol nur zur Hälfte enthalten war. Es wurde kein festes p-Nitrobenzoat, auch kein am ungesättigten Charakter erkennbares Stilbenderivat (durch Wasserabspaltung mit Kaliumbisulfat bei 200°) erhalten.

1-(p-Anisyl)-2-cyclopentyl-äthanol-1-on-2 (XII).

Zu einer *Grignard*-Lösung aus 64 g Cyclopentylbromid[1]), 10,2 g Magnesium und 250 cm³ Äther, die zur Vervollständigung der Reaktion noch 30 Minuten gekocht wird, lässt man in einer Stickstoffatmosphäre innert 4 Minuten unter guter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 33 g Anisaldehyd-cyanhydrin in 150 cm³ absolutem Äther zufliessen. Es scheidet sich eine zähe Masse aus. Nach 15 Minuten langem Sieden zerlegt man mit Eis und Salzsäure[2]). Die wässrige Schicht, welche das Imin enthält, scheidet beim Stehen im Eisschrank unter Hydrolyse gelbliche verfilzte Nadeln des Ketols aus, die nach Absaugen, Waschen und 24-stündigem Trocknen im Vakuum über Calciumchlorid aus Hexan umkrystallisiert werden. Ausbeute nur 5 g schuppige Krystalle vom Smp. 70—71°.

3,855 mg Subst. gaben 10,115 mg CO_2 und 2,570 mg H_2O
108,6 mg Subst. gaben 10,7 cm³ CH_4
$C_{14}H_{18}O_3$ Ber. C 71,8 H 7,7% akt. H 1,00
Gef. „ 71,5 „ 7,5% „ „ 0,96

[1]) Org. Synth. **19**, 88 (1939).
[2]) Zur Aufarbeitung vgl. Fussnote [1]), S. 1125.

Curriculum vitae.

Ich, Albert Businger, wurde am 25. Januar 1916 in Basel geboren als Sohn des Albert Businger, Beamter der S.B.B., und seiner Gattin Mina Businger, geborene Fricker, Bürger von Basel und von Wittnau (Kt. Aargau).

Die Primarschule besuchte ich in Basel und trat dann in das Math. Naturw. Gymnasium ein. Im Frühling 1934 bestand ich hier die Maturitätsprüfung und immatrikulierte mich an der Universität Basel, um Chemie zu studieren.

Zunächst arbeitete ich an der anorganischen Abteilung unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Fr. Fichter, wo ich im Winter 1936/37 das Vorexamen in anorganischer und analytischer Chemie bestand. Während dieser Zeit durfte ich Herrn Prof. Dr. Fr. Fichter im Sommer 1936 in der Hauptvorlesung für anorganische Experimentalchemie und im Winter 1936/37 in der Vorlesung für Elektrochemie assistieren.

Vom Sommer 1937 an beschäftigte ich mich mit organischen Arbeiten unter Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Ruggli und bestand vor ihm Ende Sommersemester 1938 das Vorexamen in organischer Chemie. Im Winter 1937/38 durfte ich Herrn Prof. Dr. P. Ruggli beim Ausarbeiten seiner Hauptvorlesung für organische Experimentalchemie als Vorlesungsassistent behilflich sein.

Im Herbst 1938 begann ich unter Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Ruggli in seinem Privatlaboratorium die vorliegende Arbeit.

Nachdem ich zuerst Volontärassistent war, wurde ich im Dezember 1939 Institutsassistent.

Meine Nebenfach-Examina legte ich in folgenden Fächern ab: in *Mineralogie* im Frühling 1937 bei Herrn Prof. Dr. M. Reinhard; in Physik im Frühling 1940 bei Herrn Prof. Dr. A. Hagenbach; in Physiologischer Chemie im Herbst 1940 bei Herrn Prof. Dr. S. Edlbacher.

Im Verlauf meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren und Dozenten: A. L. Bernoulli, S. Edlbacher, H. Erlenmeyer, Fr. Fichter, A. Hagenbach, M. Reinhard, P. Ruggli, H. Rupe und M. Wehrli. Allen diesen Herren möchte ich für ihre Bemühungen bestens danken.

An dieser Stelle will ich besonders meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. P. Ruggli, für seine wertvollen Ratschläge und Anregungen, sowie für das mir stets erwiesene Wohlwollen meinen bleibenden Dank aussprechen.